

UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Thiago César Lima

**ASSOCIAÇÃO DE DICLOFENACO E CODEÍNA *VERSUS* DEXAMETASONA
PARA ANALGESIA PREEMPTIVA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES
RETIDOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO, TRIPLO
CEGO, BOCA DIVIDIDA**

Diamantina - MG
2016

Thiago César Lima

**ASSOCIAÇÃO DE DICLOFENACO E CODEÍNA *VERSUS* DEXAMETASONA
PARA ANALGESIA PREEMPTIVA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES
RETIDOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO, TRIPLO
CEGO, BOCA DIVIDIDA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Luciano Pimenta Pinheiro

Coorientadores: Prof. Dr. Cássio Roberto Rocha dos Santos e Prof. Dr. Saulo Gabriel Moreira Falci

**Diamantina-MG
2016**

Ficha Catalográfica – Serviço de Bibliotecas/UFVJM
Bibliotecário Anderson César de Oliveira Silva, CRB6 – 2618.

L732a

Lima, Thiago César

Associação de diclofenaco e codeína versus dexametasona para analgesia preemptiva em cirurgias de terceiros molares retidos: um ensaio clínico randomizado, controlado, triplo cego, boca dividida / Thiago César Lima. – Diamantina, 2016.

66 p. : il.

Orientador: Marcos Luciano Pimenta Pinheiro

Coorientadores: Saulo Gabriel Moreira Falci, Cássio Roberto Rocha dos Santos

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Odontologia) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

1. Cirurgia de terceiro molar. 2. Corticosteroide. 3. Diclofenaco de Sódio. 4. Codeína. 5. Dor. I. Título. II. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

CDD 617.6

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**ASSOCIAÇÃO DE DICLOFENACO E CODEÍNA VERSUS
DEXAMETASONA PARA ANALGESIA PREEMPTIVA EM CIRURGIAS
DE TERCEIROS MOLARES RETIDOS: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, TRIPLO CEGO, BOCA DIVIDIDA.**

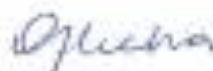
Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Odontologia, nível de Mestrado,
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcos
Luciano Pimenta Pinheiro

Data da aprovação 28/07/2016



Prof. Dr. Antônio Sousa Santos – UFVJM



Profa. Dra. Olga Dumont Flecha – UFVJM



Prof. Dr. Marcos Luciano Pimenta Pinheiro - UFVJM

A todos aqueles que acreditaram.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores, Dr. Marcos Luciano Pimenta Pinheiro, Dr. Saulo Gabriel Moreira Falci e Dr. Cassio Roberto Rocha dos Santos, por serem modelos profissionais a serem seguidos. Agradeço pela paciência em ensinar, pelo zelo e olhar atento durante a orientação. Agradeço pelo carinho e confiança depositados em mim durante os estágios na clínica de Cirurgia.

À Prof.^a Dr.^a Maria Letícia Ramos Jorge, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFVJM, pela disponibilidade em ajudar e a cobrar quando necessário e pelo empenho e dedicação ao PPGOdonto.

Ao Prof. Dr. Altair Soares de Moura, Coordenador do Curso de Odontologia FUNORTE, por sempre incentivar, apoiar e confiar em mim. Agradeço pela oportunidade de realizar o sonho de ser Professor.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, pelos momentos de aprendizado.

À Gislene Alessandra Santos, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, pela enorme disponibilidade para ajudar sempre. Agradeço também pelo carinho e preocupação.

Ao aluno de iniciação científica Pedro Rezende, por se esforçar no trato com o paciente e por me auxiliar na clínica mesmo durante o período de férias.

Aos funcionários, pelo carinho, simpatia e disposição em ajudar sempre.

AGRADECIMENTOS AFETIVOS

Agradeço a Deus, por iluminar meus caminhos durante este período, por me dar forças e lucidez para os momentos mais difíceis.

A minha mãe, Maria de Fátima César Lima, por ser um verdadeiro pilar forte em nossa família, sempre suportando todo o peso das dificuldades. Por ser incentivadora e entusiasta constante da busca pela educação e aperfeiçoamento pessoal.

Ao meu pai, José Juceli de Lima, por ser um grande baluarte da Odontologia. Por zelar e ter sempre um olhar atento a nossa família.

À minha noiva e futura esposa, Stephanie Caroline Giraldi, por ter paciência, por entender a necessidade e por ser uma verdadeira companheira tanto nos bons quanto nos maus momentos. Por compreender que a distância pode ser vencida pelo amor. Obrigado por me entender e ser a melhor namorada, noiva, esposa do mundo!

À minha irmã, que por ser única é ainda mais especial, Carolyne César Lima, refúgio nos momentos de tensão e de dificuldades no inglês.

Aos Professores das disciplinas de Diagnóstico Bucal e Cirurgia da Função, pela compreensão das minhas dificuldades e pela parceria.

Às minhas queridas colegas, Tatiane, Débora e Ednele, pelo companheirismo e amizade. Já estou com saudades!

Aos amigos, que sempre tornaram momentos tensos em dias felizes.

RESUMO

A remoção de terceiros molares inferiores retidos é um procedimento invasivo com extenso trauma tecidual e resposta inflamatória pós-operatória considerável. O objetivo deste estudo foi comparar o efeito da dexametasona 8mg (grupo controle) com o diclofenaco sódico 50mg associados com fosfato de codeína 50mg (grupo experimental) para o controle da dor, edema e trismo, após a exodontia dos terceiros molares inferiores impactados. Trinta terceiros molares inferiores de quinze pacientes saudáveis, com idade média de 22,8 anos (desvio padrão 12,62) receberam dose oral e única de um dos fármacos uma hora antes de cada procedimento cirúrgico (dentes do lado esquerdo ou direito). Após a cirurgia o edema foi aferido em 24, 48, 72 horas e 7 dias, sendo determinado por medidas lineares sobre o rosto, o trismo foi determinado pela abertura máxima de boca. A dor pós-operatória foi determinada pelo paciente através de uma escala visual de analógica, em intervalos de 24 horas, dentro de um período total de 72 horas. A análise dos dados envolveu estatística descritiva, teste de Shapiro-Wilk, Wilcoxon, e teste T emparelhado ($P < 0,05$). A dexametasona obteve melhores resultados nas análises de dor ($p = 0,016$) e edema ($p = 0,08$) no período de 48 horas. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as drogas em relação ao trismo e ao número de analgésicos consumidos. Em conclusão, a administração preventiva da dexametasona 8mg apresentou melhor controle da dor e edema nas exodontias bilaterais de terceiros molares inferiores impactados.

Palavras-chave: Cirurgia de Terceiro Molar; Corticosteroide; Diclofenaco de Sódio; Codeína; Edema; Dor; Trismo.

ABSTRACT

Removing third retained molars is an invasive procedure with extensive tissue trauma and considerable postoperative inflammatory response. The aim of this study was to compare the effect of dexamethasone 8mg (control group) with diclofenac sodium 50mg associated with codeine phosphate 50 mg (experimental group) to control pain, swelling and trismus after extraction of third molars impacted. Thirty third molars fifteen healthy subjects with a mean age of 22.8 years (standard deviation 12.62) and received oral single dose of one of the drugs an hour before each surgery (teeth on the left or right). After surgery the edema was measured at 24, 48, 72 hours and 7 days, being determined by linear measurements on the face, trismus was determined by the maximum mouth opening. Postoperative pain was determined by the patient using a visual analogue scale at intervals of 24 hours, within a total period of 72 hours. The data analysis involved descriptive statistics, Shapiro-Wilk test, Wilcoxon test, and paired t-test ($P < 0.05$). Dexamethasone better results in pain analysis ($p = 0.016$) and edema ($p = 0.08$) within 48 hours. There were no statistically significant differences between the drug relative to trismus, and the number of analgesics consumed. In conclusion, the preventive administration of dexamethasone 8mg showed better control of pain and edema in bilateral extractions of third molars impacted.

Keywords: Third Molar Surgery; Corticosteroid; Diclofenac Sodium; Codeine; Swelling; Pain; Trismus.

LISTA ABEVIATURAS

AIES: Anti-inflamatórios esteroides

AINES: Anti-inflamatórios não esteroides

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

COX: Ciclo-oxigenase

EVN: Escala Visual Numérica

FUNORTE: Faculdades Unidas do Norte de Minas

PLA2: Fosfolipase A2

PVP-I: Povidona-iodo

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

UFVJM: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Fluxograma do CONSORT.

Figura 2 – Evolução da média da dor durante o tempo pós-operatório.

Tabela 1 - Comparação entre as variáveis estudadas entre o uso de Dexametasona (8mg) e Diclofenaco + Codeína (50 + 50 mg).

SUMÁRIO

1 Considerações iniciais	10
2 Artigo.....	12
2.1 Abstract	13
2.2 Introdução	14
2.3 Materiais e Métodos	15
2.4 Resultados	19
2.5 Discussão.....	20
2.6 Referências	23
2.7 Figuras.....	27
2.8 Tabela.....	29
3 Considerações Finais.....	30
4 Referências Gerais.....	32
5 Apêndices	34
5.1 TCLE.....	34
5.2 Ficha de avaliação do paciente.....	36
5.3 Checklist do CONSORT	40
6 Anexos	44
6.1 Aprovação do comitê de ética e pesquisa.....	44
6.2 Normas para publicação	48

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1 Considerações iniciais

Cirurgia Oral engloba um conjunto de procedimentos cirúrgicos que muitas vezes requer a injúria de tecidos moles, ostectomia e odontosseção. Procedimento este que leva a perda da integridade das estruturas anatômicas implicando assim na ocorrência de dor (Zacharias *et al.*, 1996).

A dor por sua vez pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável que sinaliza a existência de estímulos destrutivos, provocando reações de reflexos e proteção (Da Costa Araujo *et al.*, 2012, Loeser and Treede 2008). Por ser uma experiência individual, a dor pode gerar diferentes respostas em cada paciente. No processo da dor aguda há um aumento inicial da intensidade da dor, seguido por sua redução gradual, que em geral está relacionado com a resolução do processo inflamatório e cicatrização da área afetada (Pimenta, 2001).

A exodontia dos terceiros molares muitas vezes está associada a sintomatologia dolorosa, edema e disfunções que podem ser transitórias ou permanentes tais como trismo e parestesia (Agostinho *et al.*, 2014). A dor é relatada como alta nas primeiras 24/48 horas após a cirurgia, por 93% dos pacientes (Coulthard *et al.*, 2000). Deste modo, o cirurgião buco-maxilo-facial deve utilizar de métodos para minimizar a dor, edema e trismo no pós-operatório (Graziani *et al.*, 2006).

Para redução dos sintomas pós-operatórios algumas estratégias farmacológicas têm sido propostas, com destaque para analgesia preemptiva, analgesia preventiva e analgesia multimodal.

A analgesia preemptiva baseia-se na hipótese de que o bloqueio dos fatores que levam à sensibilização central apresenta efeito positivo sobre a diminuição da dor pós-operatória (Fletcher and Spera, 2012). Esse recurso tem como objetivos: diminuir a dor provocada pela cirurgia, tanto no trans-operatório como no pós-operatório, prevenindo o estabelecimento de mecanismos de plasticidade do sistema nervoso central, responsáveis pela dor crônica e prevenindo a dor durante o pós-operatório (Grape & Tramer, 2007). A analgesia preemptiva é obtida antes de qualquer lesão tecidual com o intuito de prevenir a sensibilização periférica e central (Kaczmarzyk *et al.*, 2010).

A analgesia preventiva é obtida pelo uso do analgésico após a lesão tecidual, tendo início ao final da intervenção, mas antes do surgimento da sensação dolorosa

(Dionne, 2000). A analgesia multimodal consiste na utilização de dois ou mais fármacos que atuam por diferentes mecanismos de ação para proporcionar a analgesia e produz poucos efeitos colaterais em comparação com altas doses do único medicamento (Crews, 2002) podendo agir tanto preemptiva quanto preventivamente.

Três são os principais grupos de fármacos empregados no controle da dor na remoção dos terceiros molares inclusos: anti-inflamatórios esteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e analgésicos de ação central e periférica. Esses fármacos proporcionam resultados farmacológicos semelhantes, entretanto cada um apresenta indicações distintas e atua em um estágio diferente do mecanismo da dor (Au *et al.*, 2015; Crews, 2002).

O uso pré-operatório dos AINEs é um método válido para aumentar o conforto pós-operatório, reduzindo o número de analgésicos, diminuindo a intensidade da dor e o edema pós-operatório (Savage and Henry, 2004). Os AINEs atuam, bloqueando a ação das ciclo-oxigenases, complexo enzimático que gera as prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Por essa razão, possuem ação antiálgica, prevenindo a sensibilização dos nociceptores e ação anti-inflamatória, já que as prostaglandinas têm participação na vasodilatação e no aumento da permeabilidade vascular (Chunduri *et al.*, 2013).

Nas exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos, a dexametasona administrada uma hora antes da cirurgia, na dose única de 8mg, é a dose mais indicada para analgesia preemptiva (Laureano Filho *et al.*, 2008). Isso se deve ao fato de que para conseguir o efeito antiinflamatório máximo a dose deve ser igual ou superior à quantidade fisiológica liberada pelo organismo (300mg de cortisol) o que seria equivalente a 9mg de dexametasona (Kim *et al.*, 2009). Este regime de analgesia preemptiva foi superior, se comparado ao uso do diclofenaco sódico (50mg) ou placebo (Simone *et al.*, 2013), mostrando também efeito superior se comparado ao tratamento com 40mg de metilprednisolona (Alcântara *et al.*, 2014; Darawade *et al.*, 2014).

O estímulo para realização desta pesquisa foi baseado nos conceitos de analgesia preemptiva (Fletcher and Spera, 2012), analgesia multimodal (Crews, 2002) e no trabalho de Araújo *et al.* (2010), que realizaram um estudo piloto utilizando metodologia semelhante. Entretanto, esses autores avaliaram a associação de diclofenaco sódico 50mg com fosfato de codeína 50mg em comparação com a nimesulida 100mg, demonstrando que na análise do pós-operatório imediato ambas as

medicações foram eficazes no combate da dor pós-operatória, sinalizando o efeito analgésico preemptivo.

Não foram encontrados até o presente momento na literatura estudos que comparem a eficácia preemptiva da associação (Diclofenaco 50mg com Fosfato de Codeína 50mg) *versus* (Dexametasona 8mg) em cirurgias de terceiros molares inferiores retidos.

ARTIGO

2 Artigo

Esta dissertação foi redigida em formato de artigo científico de acordo com as normas do International Journal of Oral & Maxilofacial Surgery

Associação de diclofenaco e codeína *versus* dexametasona para analgesia preemptiva em cirurgias de terceiros molares retidos: um ensaio clínico randomizado, controlado, triplo cego, boca dividida

Associação de diclofenaco e codeína *versus* dexametasona para analgesia preemptiva em cirurgias de terceiros molares retidos

Thiago César Lima¹, Saulo Gabriel Moreira Falci², Elizabete Bagordakis Pinto³, Cássio Roberto Rocha dos Santos², Marcos Luciano Pimenta Pinheiro⁴.

¹ Aluno do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal dos Vales Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

² Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

³ Bolsista de Pós-Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal dos Vales Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

⁴ Departamento de Ciências Básicas da Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

Keywords: Third Molar Surgery; Corticosteroid; Diclofenac Sodium; Codeine; Swelling; Pain; Trismus

Autor Correspondente: Marcos Luciano Pimenta Pinheiro.

Rua da Glória, nº 187, Campus I, Centro, Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

Telefone e Fax: +55 (38) 3532-6000 Celular: +55 (38) 98805-1361.

E-mail: marcospimenta2@gmail.com.

2.1 Abstract

The aim of this study was to compare the effect of dexamethasone 8mg and diclofenac sodium 50mg associated with codeine 50mg for the control of pain, swelling, and trismus following the extraction of impacted third molars. Fifteen healthy patients with a mean age of 22.8 (standard deviation 12.62) years received a single oral dose of either drug 1 h prior to each surgical procedure (left and right teeth). At 24, 48 and 72 h following surgery, swelling was determined using linear measurements on the face and trismus was determined by maximal mouth opening. Postoperative pain was self-recorded by the patients using a visual analogue scale at 24-h intervals for a period of 72 h. Data analysis involved descriptive statistics, and Shapiro-Wilk, Wilcoxon, and paired t tests ($P < 0.05$). Dexamethasone controlled pain ($p = 0.016$) and edema ($p = 0.08$) better than diclofenac sodium associated with codeine, within 48 hours. No statistically significant differences were found between drugs in regard to trismus and consumption of rescue analgesics. In conclusion, pre-emptive administration of dexamethasone 8mg showed better control of pain and swelling in bilateral extractions third impacted mandibular molars.

Keywords: Third Molar Surgery; Corticosteroid; Diclofenac Sodium; Codeine; Swelling; Pain; Trismus.

2.2 Introdução

A remoção dos terceiros molares inferiores retidos é um procedimento invasivo que gera extenso trauma tecidual e uma resposta inflamatória pós-operatória considerável. As complicações pós-operatórias das exodontias dos terceiros molares incluem uma ampla gama de sintomas como: dor, inchaço e limitação de abertura bucal¹⁻³.

A administração pré-operatória de medicamentos pode proporcionar ao paciente mais conforto no período pós-operatório, permitindo a recuperação mais rápida e retorno mais precoce às atividades diárias após a remoção dos terceiros molares⁴⁻⁶. Várias classes de fármacos, incluindo anestésicos locais, agentes anti-inflamatórios e analgésicos opióides, assim como diferentes métodos antinociceptivos, foram avaliados quanto à sua ação preemptiva⁷⁻¹⁸.

Os medicamentos anti-inflamatórios com ação analgésica periférica são divididos em esteroides (AIEs), assim denominados por serem análogos ao hormônio produzido pelas glândulas supra-renais, e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que são drogas que inibem a atividade da enzima ciclo-oxigenase (COX). Ambos os grupos de fármacos atuam por inibição das mesmas reações em cadeia que degradam os fosfolípidos liberados por membranas celulares que sofreram injúria por trauma cirúrgico, levando à produção de mediadores pró-inflamatórios¹⁹. Comparando-se os níveis desses mediadores após uso dos AIEs, AINEs e placebo, observou-se que ambas as drogas anti-inflamatórias reduziram os níveis de prostaglandina E2 e foram eficazes no controle da inflamação e da dor pós-operatória²⁰.

O mecanismo de ação da dexametasona inclui a inibição da fosfolipase A2 (PLA2), que reduz a liberação de ácido araquidônico em células inflamatórias. Essa redução, consequentemente, diminui a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, reduzindo a migração de neutrófilos com consequente efeito anti-inflamatório²¹.

O diclofenaco é um AINE, amplamente utilizado no tratamento da dor e tem boa eficácia analgésica em cirurgia do terceiro molar²². Esta droga é um derivado do ácido fenilacético, que inibe a biossíntese de prostaglandinas para produzir analgesia, efeito antipirético e atividade anti-inflamatória secundária à sua inibição não seletiva da COX1 e COX2¹⁶.

A ação da codeína ocorre pela inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissores excitatórios como a substância P e o glutamato, e pós-sináptica

através da ligação ao receptor μ acoplado à proteína G, ativando a abertura do canal de K o que aumenta a sua condutância, levando à hiperpolarização e consequente inibição da transmissão do impulso nervoso e aferência nociceptiva²³.

Estudos sobre a ação preemptiva do diclofenaco em associação com a codeína, principalmente para uso odontológico, ainda são escassos²⁴. Além disso, não foram encontrados estudos comparando a associação do diclofenaco e codeína com a dexametasona como uma medicação preemptiva em cirurgias de terceiros molares inferiores.

O objetivo primário deste ensaio clínico, foi comparar o efeito preemptivo da associação de diclofenaco sódico com fosfato de codeína *versus* a dexametasona no controle da dor pós-operatória, edema e limitação da abertura bucal após a extração dos terceiros molares retidos.

2.3 Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Este é um ensaio clínico randomizado, controlado, triplo cego que foi realizado com uma estratégia de boca dividida. O estudo recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE) sob o número 1.354.720, está registrado no Serviço Nacional de Saúde Norte Americano (clinicaltrials.gov) sob o número NCT02665533 e foi conduzido de acordo com o CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials²⁵ e com os princípios da Declaração de Helsinki. Cada participante assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da sua inclusão no estudo.

Cálculo Amostral e Estudo piloto

Foi realizado um estudo piloto com quatro pacientes onde foi utilizado os parâmetros para realização do cálculo amostral. O nível de confiança foi de 95% para a realização do cálculo amostral, desta forma foram observadas as variáveis dependentes do estudo: dor, edema e trismo. As variáveis, dor edema e trismo, foi utilizado a estimativa para comparação de medidas repetidas quantitativas²⁶. O maior tamanho amostral obtido entre as variáveis (dor) foi utilizada no estudo. A diferença encontrada

entre os grupos (1,87 pontos na escala de dor) e o desvio-padrão (1,75 pontos) a partir do estudo piloto foram utilizados para calcular o tamanho da amostra para a dor. Foi determinada uma amostra mínima de 14 pacientes, dos quais 10% foram adicionados para compensar as possíveis perdas, resultando num total de 16 participantes. Os pacientes que participaram do estudo-piloto não foram incluídos no estudo principal.

Crêterios de Elegibilidade, Randomização e Ocultação da Alocação

Os dezesseis primeiros indivíduos saudáveis, com idades entre 18-35 anos, que contemplaram os critérios de inclusão e que procuraram a clínica de cirurgia bucal da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, foram selecionados para participar do estudo. Os critérios de inclusão foram indicações ortodônticas para a extração bilateral de terceiros molares inferiores impactados e dificuldade cirúrgica semelhante entre os lados (posição de Classe II B) com base na classificação de Pell e Gregory²⁷, avaliada por exames clínicos e radiográficos (panorâmicos e periapicais). Como critérios de exclusão foram considerados: utilização de um agente anti-inflamatório ou analgésico durante o estudo ou nos 15 dias anteriores ao início do mesmo; hipersensibilidade às drogas ou outras substâncias empregadas no estudo; gravidez ou lactação e histórico de pericoronarite nos últimos 15 dias.

O procedimento de randomização foi realizado em um momento anterior às cirurgias por um pesquisador que não estava diretamente envolvido na avaliação dos pacientes e cirurgias. Assim, foram utilizados envelopes selados e numerados. Em cada envelope continha números que representavam as terapias a serem utilizadas sendo 1 ou 2 e o dente a ser removido sendo 38 ou 48. Desta forma ao fim do sorteio já era possível saber qual seria o dente e terapia a serem empregados no segundo momento cirúrgico. Com este procedimento, tanto o paciente quanto pesquisador e cirurg o não saberiam qual a terapia seria empregada.

Procedimentos cirúrgicos e medicamentos

Uma hora antes de cada procedimento cirúrgico, os pacientes receberam uma única dose por via oral de dexametasona 8mg (Grupo A - controle) ou diclofenaco sódico 50mg associado   fosfato de codeína 50mg (Grupo B - teste). Os medicamentos foram manipulados e envasados em cápsulas de mesma cor e tamanho, e ainda foram armazenados em frascos semelhantes e codificados como droga 1 ou droga 2 por uma

farmácia de manipulação (Farmácia de Manipulação Nature Farm). Os medicamentos utilizados nas diferentes cirurgias só foram revelados após a coleta e análise de todos os dados.

Cada paciente foi submetido a duas exodontias, intercaladas com um intervalo de 21 dias, realizadas pelo mesmo cirurgião-dentista, com especialização em cirurgia oral e maxilofacial. Antes da cirurgia, os pacientes foram submetidos à anti-sepsia extraoral com uma solução alcoólica de 10% de polivinilpirrolidona-iodada (PVP-I). A anestesia local foi realizada por meio de uma solução de lidocaína a 2% e adrenalina 1:100.000, empregando um volume máximo de 5,4 ml. A técnica cirúrgica foi padronizada e utilizada em todos os pacientes. Em primeiro lugar, realizou-se uma incisão sobre a crista do rebordo alveolar, de distal para mesial, sobre o ramo mandibular para atingir a região disto-lingual do segundo molar inferior até a região da papila interdentária entre o segundo e o primeiro molar. Posteriormente, realizou-se o deslocamento do retalho mucoperiosteal e o afastamento dos tecidos moles para exposição da loja cirúrgica. Foi realizada osteotomia em baixa rotação com broca esférica número 8 de tungstênio (JET[®]) adaptada em peça reta nas faces vestibular e distal e, quando necessário, odontosseção em alta rotação com brocas carbide 702 SS White[®]. Em seguida, o dente foi removido com o auxílio de alavancas tipo Seldin, seguido por curetagem cuidadosa, regularização óssea e limpeza da cavidade cirúrgica com irrigação abundante com solução salina. O retalho foi suturado com quatro pontos interrompidos usando fio de seda 4-0. A duração da cirurgia foi mensurada em minutos, do começo da incisão até o término da última sutura.

Orientações pós-operatórias

Ao fim das cirurgias, os pacientes receberam atestado odontológico afastando-os de atividades trabalhistas e escolares por um período de três dias, assim como, receita de analgésico além de instruções pós-operatórias. Os pacientes receberam instruções para tomar um comprimido de paracetamol (acetaminofeno) 750mg imediatamente após a cirurgia e a cada 6h, posteriormente, se necessário, por no máximo 3 dias, para o controle da dor. Assim ficou determinado que em caso de qualquer intercorrência o paciente deveria entrar em contato com o pesquisador que iria avaliar e se necessário fosse prolongar o uso da medicação.

Parâmetros clínicos

Avaliação da dor:

Após as primeiras 24 horas de cada cirurgia o paciente foi instruído a indicar a intensidade da dor em uma Escala Visual Numérica (EVN) numérica de 10 pontos. Para facilitar a compreensão do paciente, a escala exibia cores diferentes e uma escala de faces. A dor foi avaliada nos intervalos de 24, 48 e 72 horas do período pós-operatório. Os pacientes também foram instruídos a registrar o número de analgésicos de resgate consumidos até o sétimo dia do pós-operatório.

Avaliação do edema:

Foi realizado, com o auxílio de uma fita métrica, tal como descrito por Üstün et al²⁸. Três medidas foram realizadas na face do paciente utilizando cinco pontos de referência: (A) canto do olho/ângulo da mandíbula; (B) trágus/canto da boca; (C) trágus/pogônio. As avaliações foram realizadas no período pré-operatório (*baseline*), bem como em 24, 48 e 72 horas e 7 dias após a cirurgia. Assim foram somadas os três pontos (A,B,C) da *baseline* gerando um valor total e este valor foi subtraído das somas (A,B,C) dos períodos de 24,48 e 72 horas e 7 dias respectivamente, gerando assim a evolução do edema.

Avaliação do trismo:

O trismo ou limitação da abertura bucal foi avaliado através de paquímetro digital e os pontos de referência foram os incisivos centrais superiores e inferiores esquerdos, desta forma foi pedido ao paciente que realizasse a abertura máxima de boca, sem que para isto houvesse dor. Esta distância foi determinada no período pré-operatório (*baseline*), bem como em 24, 48 e 72 horas e 7 dias após a cirurgia. A limitação da abertura bucal foi determinada pela diferença entre as medidas realizadas nos períodos pré e pós-operatório.

As medidas para a avaliação do edema e trismo foram realizados por um único examinador (Lima TC) previamente treinado e calibrado. A calibração foi realizada em duas ocasiões distintas com intervalo de 20 dias, através de aferições

realizadas em 20 voluntários. O coeficiente de correlação intra classe variou de 0,96 a 0,99.

Análise estatística

A análise estatística dos dados compreendeu a construção de um banco de dados utilizando o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, version 22.0, SPSS Inc., Chicgo, IL, USA). Após a construção do banco de dados foi realizada a análise descritiva, seguida de testes de associação para comparação entre os protocolos farmacológicos estudados. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição dos dados (normal ou não-normal), seguido da aplicação de testes paramétricos e/ou não paramétricos, quando apropriado. Foram utilizados os testes T para amostras emparelhadas quando a amostra apresentou distribuição normal. Quando a amostra apresentou distribuição não normal o teste de Wilcoxon foi utilizado. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

2.4 Resultados

O presente estudo foi realizado entre os meses de janeiro a maio de 2016. Um fluxograma do recrutamento dos pacientes de acordo com o CONSORT Statment (figura 1).

Dezesseis pacientes foram inicialmente selecionados para este ensaio clínico. Apenas um paciente não realizou o segundo procedimento cirúrgico por questões particulares e foi excluído da pesquisa. Assim, quinze pacientes (3 homens e 12 mulheres, com idade média de 22,8 anos; desvio padrão 2,62 anos) participaram de todas as fases do estudo. Houve um caso de parestesia transitória do nervo lingual que foi resolvido espontaneamente, não havendo relato de reações adversas com os fármacos utilizados neste estudo.

Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à duração da cirurgia ($p = 0,353$). Com relação ao edema, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos períodos de 24 e 48 horas pós-operatório. A variável dor pós-operatória apresentou diferença significativa entre os

grupos somente no período de 48 horas, favorecendo a dexametasona (Figura 2). Em todos os períodos de avaliação do pós-operatório houve redução da abertura bucal, mas não houve diferenças estatisticamente significativas. Não houve diferença na média de consumo de analgésicos entre os grupos, entretanto um maior consumo de analgésicos de resgate foi observado no grupo do Diclofenaco + codeína. (Tabela 1).

2.5 Discussão

O controle da dor no período pós-operatório é um grande desafio para a prática cirúrgica na odontologia, e a busca por protocolos farmacológicos que diminuam os transtornos causados pelas intervenções mais invasivas tem sido constante²⁹.

Os fármacos utilizados na analgesia multimodal devem pertencer a diferentes classes, com mecanismos de ação diferentes. Os mais utilizados são dipirona, paracetamol, anti-inflamatórios não-esteroides, opioides fracos e fortes, antidepressivos, neuromoduladores, anestésicos locais e fármacos ansiolíticos^{30,31}. A associação entre diclofenaco sódico 50mg e fosfato de codeína 50mg foi escolhida para ser utilizada no grupo teste devido à escassez na literatura de estudos com esta combinação¹².

Dentre os fármacos utilizados em analgesia preemptiva, a dexametasona é o de escolha, como demonstrado em vários ensaios clínicos, o que ratifica a sua eficácia para a redução da dor, do edema e do trismo^{5,11,15,32-34} sendo, pois, a droga de escolha para uso no grupo controle. No presente estudo também foi observado melhores características de analgesia preemptiva da dexametasona quando comparada com a associação entre Diclofenaco e Codeína em relação ao edema e dor.

Com relação ao edema, foi observado que em 24 horas, essa variável foi significativamente menor no grupo teste (diclofenaco + codeína). Por outro lado, em 48 horas, o edema foi significativamente menor no grupo controle (dexametasona). Quando comparado com a dor os resultados não se repetiram como aconteceu nos estudos de Alcantara et al.⁵ e Daraawade et al.³³, onde os fármacos que obtiveram melhor resultado na dor também obtiveram melhor resultado com o Edema. Isto pode ser justificado, pois a avaliação do edema é de difícil precisão¹, sendo uma superfície irregular e tridimensional, exames mais avançados como tomografia computadorizada são indicados para confirmar estes resultados.

Os resultados de Paiva-Oliveira et al.³², que avaliaram o cetorolaco de trometamina 10mg e dexametasona 8mg, e Antunes et al.³⁴, que avaliaram a

dexametasona 8mg na forma oral e injetável, diferem do presente estudo, por não ter encontrado diferenças entre os grupos neste quesito. Isso pode ser explicado pela farmacocinética da dexametasona, cuja meia-vida é de 36 a 54 horas². A melhor eficácia da associação de diclofenaco sódico e fosfato de codeína no grupo teste no período de 24 horas pode ser justificada pela ação periférica do diclofenaco, com período de meia vida de 8 a 12 horas³⁵, e pela ação central da codeína que é um opioide, com ação rápida de 2 a 4 horas³⁶.

Em relação a avaliação da dor, os pacientes relataram níveis de sensação dolorosa significativamente menor em favor da dexametasona apenas no período de 48 horas, apesar de relatarem níveis mais baixos também em 24 e 72 horas (tabela 1), diferindo parcialmente de outros estudos que não encontraram diferenças significativas em nenhum dos períodos pesquisados de 24, 48, 72 horas e 7 dias após o procedimento cirúrgico^{5,12,15,33,34}.

Os resultados encontrados por Araújo et al., 2008¹², discordam em parte dos resultados do presente estudo e mostraram que os pacientes tratados com a associação do diclofenaco com a codeína relataram níveis mais baixos de dor em todos os períodos pesquisados, exceto no período de 24 horas, quando comparados com a administração de nimesulida 100 mg. Observamos que a dexametasona foi mais efetiva no controle da dor, o que pode ser atribuído à sua farmacodinâmica, pois esta impede a hiperalgesia através da inibição da enzima Fosfolipase A2 e a inibição da ciclooxigenase indutível, já e o diclofenaco age diretamente sobre a hipersensibilização inflamatória em curso³⁷.

A menor efetividade da associação entre o diclofenaco sódico e o fosfato de codeína, talvez possa ser justificada por estudo Minotti V et al.³⁸, que compara a administração de diclofenaco isolado (50mg), a associação do diclofenaco (50mg) com codeína (40mg) e diclofenaco (50mg) com antidepressivo (imipramina, 10 ou 25mg). Estes autores concluíram que, em uma avaliação em curto prazo, a adição de um antidepressivo tricíclico ou de um opioide fraco ao diclofenaco não resulta em aumento da analgesia em relação à administração do diclofenaco em monoterapia.

Embora não tenha sido observada diferença estatística significativa entre os grupos, o maior consumo de analgésicos de resgate pelo grupo experimental indica que os níveis mais elevados de dor ocorreram neste grupo, como observado no estudo de Araújo et al.¹²

Quanto ao trismo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tempos do estudo (Tabela 1), o que corrobora os resultados de outros autores^{32,34}. A maior limitação da abertura bucal ocorreu com os pacientes tratados com dexametasona em todos os tempos, o que pode ser explicado por sua maior meia-vida, como observado por Alcântara et al⁵.

Os resultados do presente estudo indicam que em cirurgias de terceiros molares inferiores a administração preemptiva de dexametasona 8mg apresentou um melhor controle sobre a dor e o edema no período de 48 horas pós-operatórios em relação ao diclofenaco e codeína (50+50mg). Entretanto, melhores resultados foram encontrados com o uso de diclofenaco e codeína (50+50mg) quando o edema foi avaliado em 24 horas. Em relação à limitação da abertura bucal e ao consumo de analgésicos de resgate não houve diferença entre os grupos.

Não foram observados diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação a duração das cirurgias ($p > 0,05$), corroborando os achados de outros estudos com metodologia semelhante^{11,12,32,33}. Considerando que a resposta inflamatória é proporcional ao tempo cirúrgico³⁹, esse resultado valida o método de boca dividida aplicado nesse estudo. Assim, como não houve diferença entre os tempos cirúrgicos nos diferentes medicamentos estudados, acredita-se que a quantidade de resposta inflamatória entre os dois procedimentos foi semelhante.

A analgesia preemptiva é um tema que ainda gera controvérsias entre os diversos autores. Os estudos apresentam diferenças entre os modelos experimentais, incluindo vias de administração diferentes, associações de medicamentos, tempo da avaliação da dor pós-operatória, tipos de cirurgias, uso de sedação concomitante e anestésicos locais mais potentes dificultam a comparação entre os trabalhos⁴⁰. No presente estudo, as variáveis, tipo de administração, tempo da avaliação pós-operatória, tipo de procedimento cirúrgico e quantidade e qualidade de anestésicos locais estudados foram controlados, a fim de eliminar esses fatores de confusão e se obter um melhor nível de evidência científica.

Os resultados do presente estudo nos permitem concluir que a associação do Diclofenaco e Codeína (50+50mg) apresentam melhor desempenho que a dexametasona quando o edema é avaliado em 24 horas. Por outro lado, após 48 horas a dexametasona é melhor quando avaliadas a dor e o edema.

2.6 Referências

1. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlew MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face* 2005;1:11.
2. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 2009; 107:630-640.
3. Lopez Carriches C, Martinez Gonzalez JM, Donado Rodriguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2006; 11:E440-445.
4. Costa FW, Esses DF, de Barros Silva PG, et al. Does the Preemptive Use of Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Reduce Postoperative Pain in Surgical Removal of Third Molars? A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesthesia progress* 2015; 62:57-63.
5. Alcântara CE, Falci SG, Oliveira-Ferreira F, Santos CR, Pinheiro ML. Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2014; 43:93-98.
6. Grape S, Tramer MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? Best practice & research Clinical anaesthesiology 2007; 21:51-63.
7. Holthusen H, Backhaus P, Boeminghaus F, Breulmann M, Lipfert P. Preemptive analgesia: no relevant advantage of preoperative compared with postoperative intravenous administration of morphine, ketamine, and clonidine in patients undergoing transperitoneal tumor nephrectomy. *Regional anesthesia and pain medicine* 2002; 27:249-253.
8. Pozos AJ, Martinez R, Aguirre P, Perez J. Tramadol administered in a combination of routes for reducing pain after removal of an impacted mandibular third molar. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2007; 65:1633-1639.

9. Bellini P, Vecci F, Dotti A, Giannetti L. Preemptive analgesia after impacted third molar extraction. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery* 2008; 36:S74.
10. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2010; 39:647-652.
11. Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2008; 13:E129-132.
12. Araújo, FADC. et al. Analgesia preemptiva em cirurgia de terceiros molares inferiores: análise comparativa entre o CodatenTM e a Nimesulida - estudo- piloto. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial*, v. 10, p. 55-62, 2010. ISSN 1808-5210. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102010000400010&nrm=iso>.
13. de Santana Santos T, Calazans AC, Martins-Filho PR, Silva LC, de Oliveira ESED, Gomes AC. Evaluation of the muscle relaxant cyclobenzaprine after third-molar extraction. *Journal of the American Dental Association (1939)* 2011; 142:1154-1162.
14. Isiordia-Espinoza, M. A. et al. Pre-emptive analgesic effectiveness of meloxicam versus tramadol after mandibular third molar surgery: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 70, n. 1, p. 31-6, Jan 2012. ISSN 0278-2391.
15. Simone JL, Jorge WA, Horliana AC, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Brazilian oral research* 2013; 27:266-271.
16. Velasquez GC, Santa Cruz LA, Espinoza MA. Ketoprofen is more effective than diclofenac after oral surgery when used as a preemptive analgesic: a pilot study. *Journal of oral & facial pain and headache* 2014; 28:153-158.
17. Orozco-Solis M, Garcia-Avalos Y, Pichardo-Ramirez C, et al. Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2016; 21:e127-134.
18. Shan R MA, Shah N, Dadhania AP. Preemptive analgesia in third molar impaction surgery. *Natl J Maxillofac Surg* 2012 144-147.

19. Hargreaves KM, Swift JQ, Roszkowski MT, Bowles W, Garry MG, Jackson DL. Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 1994;78:503-510.
20. Mehrabi M, Allen JM, Roser SM. Therapeutic agents in perioperative third molar surgical procedures. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 2007; 19:69-84, vi.
21. Chaudhary PD, Rastogi S, Gupta P, Niranjana Prasad Indra B, Thomas R, Choudhury R. Pre-emptive effect of dexamethasone injection and consumption on post-operative swelling, pain, and trismus after third molar surgery. A prospective, double blind and randomized study. *Journal of oral biology and craniofacial research* 2015; 5:21-27.
22. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction--a 2011 update. *British dental journal* 2011; 211:419-420.
23. Henriksen G, Willoch F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. *Brain: a journal of neurology* 2008; 131:1171-1196.
24. da Costa Araujo FA, de Santana Santos T, de Moraes HH, Laureano Filho JR, de Oliveira ESED, Vasconcellos RJ. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2012; 40:e346-349.
25. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics* 2010; 1:100-107.
26. Jekel JF, Katz DL, Elmore JG. *Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine*. 2nd edn. Atlanta, USA: Elsevier; 2001.
27. Pell GJ, Gregory GT. Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery* 1942; 28:B660-B666.
28. Ustun Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 2003; 96:535-539.

29. Carneiro RMFdM, Cunha RSd, Souza LMdA, Groppo F. Preemptive analgesia of dexamethasone as compared to ketorolac tromethamine in simple tooth extractions. *Revista Dor* 2014; 15:83-86.
30. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesthesia and analgesia* 1993; 77:1048-1056.
31. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *British journal of anaesthesia* 1991; 66:703-712.
32. Paiva-Oliveira JG, Bastos PR, Cury Pontes ER, da Silva JC, Delgado JA, Oshiro-Filho NT. Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in the extractions of third molars. *Oral and maxillofacial surgery* 2016; 20:123-133.
33. Darawade DA, Kumar S, Mehta R, Sharma AR, Reddy GS. In search of a better option: dexamethasone versus methylprednisolone in third molar impaction surgery. *Journal of international oral health: JIOH* 2014; 6:14-17.
34. Antunes AA, Avelar RL, Martins Neto EC, Frota R, Dias E. Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. *Oral and maxillofacial surgery* 2011; 15; 217-223.
35. Tuzuner Oncul AM, Yazicioglu D, Alanoglu Z, Demiralp S, Ozturk A, Ucok C. Postoperative analgesia in impacted third molar surgery: the role of preoperative diclofenac sodium, paracetamol and lornoxicam. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 2011; 20:470-476.
36. Brunton, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
37. Ferreira SH. Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs. *International journal of clinical practice Supplement* 2002:2-10.
38. Minotti V, De Angelis V, Righetti E, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain* 1998; 74:133-137.
39. Lacasa JM, Jimenez JA, Ferras V, et al. Prophylaxis versus pre-emptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000/62.5mg). *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2007; 36:321-327.
40. Liporaci Junior JL. Assessment of preemptive analgesia efficacy in surgical extraction of third molars. *Revista brasileira de anestesiologia* 2012; 62:502-510.

2.7 Figuras

Figura 1. Fluxograma do CONSORT

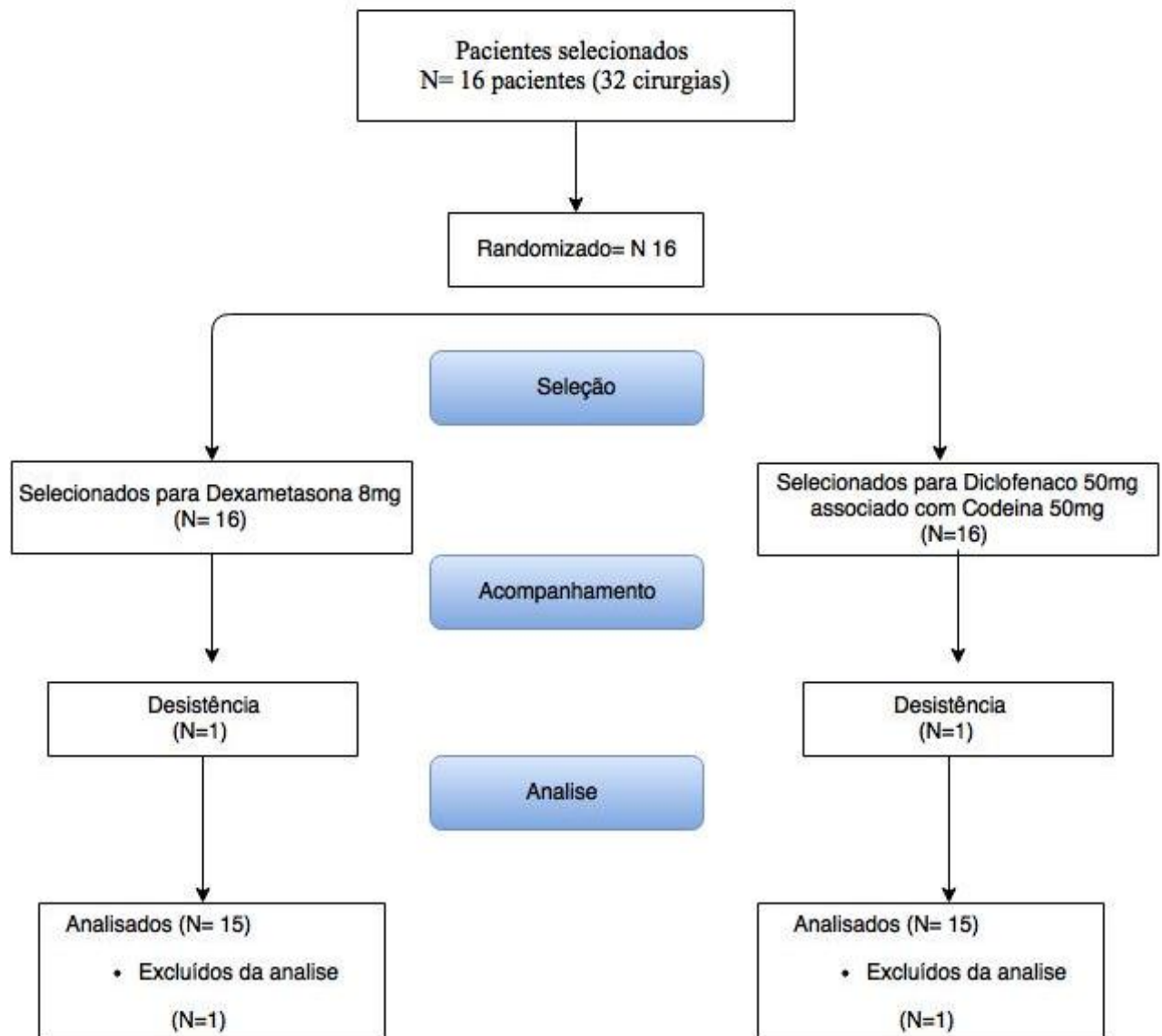
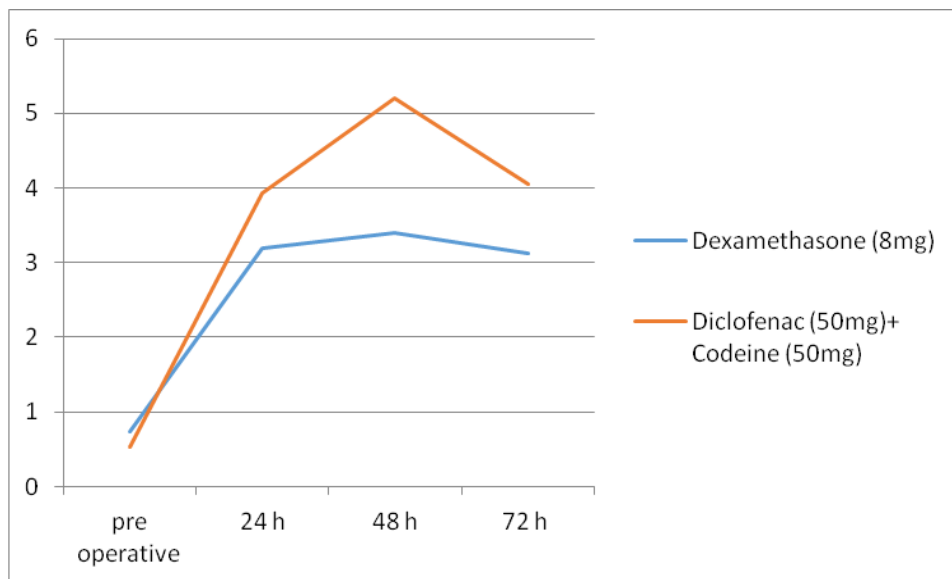


Figura 2

Figura 2 – Evolução da média da dor durante o tempo pós-operatório.



2.8 Tabela

Tabela 1 – Comparação entre as variáveis estudadas entre o uso de Dexametasona (8mg) e Diclofenaco + Codeína (50 + 50mg).

Variável		Dexametasona (8mg) Média (SD)	Diclofenaco (50mg) + Codeína (50mg) Média (SD)	p-valor
Tempo cirúrgico		16.01±5.20	15.03±3.70	0.353 ^t
Edema	24h	0.52±0.38	0.11±0.70	0.016^t
	48h	0.77±0.52	1.45±0.72	0.008^t
	72h	0.60±0.46	1.12±0.79	0.096 ^w
	7 dias	0.18±0.22	0.28±0.35	0.444 ^t
Dor				
	24h	3.2±2.17	3.9±2.25	0.269 ^t
	48h	3.4±2.09	5.2±2.14	0.016^t
	72h	3.1±2.63	4.0±2.46	0.296 ^t
Trismo				
	24h	-16.60±9.92	-17.36±6.93	0.799 ^t
	48h	-16.67±10.13	-19,76±6.51	0.329 ^t
	72h	-15.13±10.06	-17.25±7.14	0.504 ^t
	7 dias	-9.11±8.86	-10.09±7.03	0.700 ^t
Analgésicos consumidos		15.86±8.06	19.86±7.76	0.244 ^t

CONSIDERAÇÕES FINAIS

3 Considerações Finais

A cirurgia de terceiros molares retidos é um procedimento cirúrgico muito realizado por cirurgiões-dentistas e envolve trauma para os tecidos moles e ósseos, podendo resultar em dor, edema e trismo no período pós-operatório.

Ainda não há um consenso sobre o regime farmacológico a ser utilizado, devido às diferenças entre modelos experimentais, seleção de pacientes, doses, período de administração das drogas e vias de administração. A escolha do fármaco para o controle das sequelas pós-operatórias é comumente apoiada em experiência profissional e preferências pessoais.

Os resultados obtidos neste estudo e suas correlações com os dados da literatura indicam que a administração preemptiva por via oral de dexametasona 8mg ainda se configura como a melhor escolha. A analgesia multimodal é um campo a ser ainda investigado no intuito de descobrir combinações mais eficazes para esclarecer e orientar os profissionais sobre as melhores condutas terapêuticas, de modo a tornar o período pós-operatório mais confortável para os pacientes.

4 Referências Gerais

AGOSTINHO, C. N. et al. The efficacy of 2 different doses of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus, and pain after third molar extractions. **Gen Dent**, v. 62, n. 6, p. e1-5, Nov-Dec 2014. ISSN 0363-6771 (Print) 0363-6771.

ALCÂNTARA, C. E. et al. Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 43, n. 1, p. 93-8, Jan 2014. ISSN 0901-5027.

ARAÚJO, F. A. D. C. et al. Analgesia preemptiva em cirurgia de terceiros molares inferiores: análise comparativa entre o CodatenTM e a Nimesulida - estudo- piloto. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 10, p. 55-62, 2010. ISSN 1808-5210.

AU, A. H. et al. The Efficacy and Clinical Safety of Various Analgesic Combinations for Post-Operative Pain after Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0127611, 2015. ISSN 1932-6203.

CHUNDURI, N. S. et al. Efficacy of aceclofenac and diclofenac sodium for relief of postoperative pain after third molar surgery: A randomised open label comparative study. **J Pharmacol Pharmacother**, v. 4, n. 2, p. 144-5, Apr 2013. ISSN 0976-500X (Print) 0976-500x.

COULTHARD P, H. D., ASJAD TAI M, JACKSON-LEECH D, PLEUVRY BJ, MACFARLANE TV. Treatment of postoperative pain in oral and maxillofacial surgery. **Br J Oral Maxillofac Surg**, p. 588-592, 2000.

CREWS, J. C. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. **Jama**, v. 288, n. 5, p. 629-32, Aug 7 2002. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484.

DA COSTA ARAUJO, F. A. et al. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 40, n. 8, p. e346-9, Dec 2012. ISSN 1010-5182.

DARAWADE, D. A. et al. In search of a better option: dexamethasone versus methylprednisolone in third molar impaction surgery. **J Int Oral Health**, v. 6, n. 6, p. 14-7, Nov-Dec 2014. ISSN 0976-7428 (Print) 0976-1799.

DIONNE, R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes? **Compend Contin Educ Dent**, v. 21, n. 1, p. 48, 51-4, 56, Jan 2000. ISSN 1548-8578 (Print) 1548-8578.

FLETCHER, M. C.; SPERA, J. F. Pre-emptive and postoperative analgesia for dentoalveolar surgery. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 14, n. 2, p. 137-51, May 2002. ISSN 1042-3699 (Print) 1042-3699.

GRAPE, S.; TRAMER, M. R. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, v. 21, n. 1, p. 51-63, Mar 2007. ISSN 1521-6896 (Print) 1521-6896.

GRAZIANI F, D. A. F., ARDUINO PG, TONELLI M, GABRIELE M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. **Int J Oral Maxillofac Surg** p. 241-246, 2006.

KACZMARZYK, T. et al. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 39, n. 7, p. 647-52, Jul 2010. ISSN 0901-5027.

KIM K, B. P., JAKUBOWSKI J, KALTMAN S, LOPEZ E. The use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. , p. 630-640, 2009.

LAUREANO FILHO JR, M. P., ALLAIS M, COTINHO M, FERNANDES C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of dexamethazone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. **Med Oral Pathol Oral Cir Bucal**, p. 129-132, 2008.

LOESER, J. D.; TREEDE, R. D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. **Pain**, v. 137, n. 3, p. 473-7, Jul 31 2008. ISSN 0304-3959.

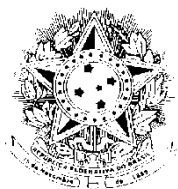
SAVAGE, M. G.; HENRY, M. A. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 98, n. 2, p. 146-52, Aug 2004. ISSN 1079-2104 (Print) 1079-2104.

SIMONE JL, J. W., HORLIANA ACRT, CANAVAL TGC, TORTAMANO IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. **Braz Oral Res**, v. 27 p. 266-271, 2013. ISSN 1806-8324.

ZACHARIAS, M.; HUNTER, K. M.; BAKER, A. B. Effectiveness of preoperative analgesics on postoperative dental pain: a study. **Anesth Prog**, v. 43, n. 3, p. 92-6, Summer 1996. ISSN 0003-3006 (Print).

5 Apêndices

5.1 TCLE



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa “*Avaliação de dois protocolos farmacológicos para analgesia preemptiva em cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos*”, para a qual você foi escolhido por possuir as características exigidas neste estudo (terceiros molares inclusos bilaterais, faixa etária entre 18 e 35 anos e boa saúde geral). Sua participação não é obrigatória. Você também poderá desistir de participar a qualquer momento e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM).

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da dexametasona e a associação de Diclofenaco de Sódio 50mg/Codeína 50mg na redução de edema (inchaço), dor e trismo (dificuldade de abertura da boca) após remoção de terceiros molares. Sua participação nesta pesquisa consistirá em submeter-se a exame clínico bucal, exame radiográfico e exodontias (remoção) dos terceiros molares inclusos, além de usar um dos medicamentos antes da cirurgia. Todos os procedimentos cirúrgicos irão ocorrer na clínica de Cirurgia da UFVJM. Os riscos relacionados com sua participação são os inerentes a remoção do terceiro molar incluso (dente do siso ou do juízo): desconforto pós-operatório, edema (inchaço), sangramento. São incômodos que podem ser controlados através de orientações que serão repassadas e explicadas após as cirurgias por escrito. Casos de infecção, parestesia (dormência no lábio e na língua) e paralisia facial que possam ou não ocorrer serão tratados na clínica escola da

UFVJM no departamento de Cirurgia pelos próprios pesquisadores. Não será cobrado valor algum para a execução desta pesquisa, não haverá gastos e não estão previstos ressarcimentos ou indenizações. No entanto, em qualquer momento, se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você terá direito a indenização e caso tenha algum gasto relacionado à pesquisa terá o seu ressarcimento.

Os benefícios relacionados com a sua participação são: a remoção do seu dente incluso sem custos e diagnóstico de possíveis alterações associadas ao seu dente incluso.

As informações obtidas através dessa pesquisa poderão ser divulgadas em encontros científicos como congressos, ou em revistas científicas, mas não possibilitarão sua identificação. Desta forma garantimos o sigilo sobre sua participação, pois os seus dados pessoais – nome, endereço, telefone - coletados na ficha clínica não serão divulgados.

Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

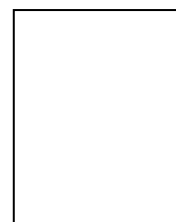
(Thiago César Lima)

(Rua Iraci de Oliveira Novaes, nº 463 - Montes Claros/MG. Telefone (38) 3212-1209/(38) 9136-5566)

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome: _____

Nome do sujeito da pesquisa _____



Informações:

Comitê de Ética em Pesquisa

Coordenador: Prof. Dr. Disney Oliver Sivieri Júnior

Vice-Coordenador: Prof. Dr. Robson Campos Silva

Secretaria: Tel: 55 xx (38) 3532-1240 e 3532-1200 - Ramal 1240

E-mail: cep.secretaria@ufvjm.edu.br

Campus JK - Rodovia MGT 367 - Km 583 - nº 5000 - Alto da Jacuba

CEP 39100-000 Diamantina – MG

5.2 Ficha de avaliação do paciente

Avaliação da dor pós-operatória

PROTOCOLO	
NOME	
IDADE	
GÊNERO	
ENDEREÇO	
TELEFONE	

CRONOLOGIA DA INTERVENÇÃO: () 1ª () 2ª Dente 38 () 48 ()

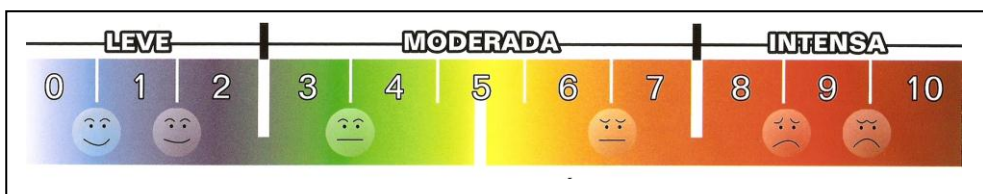
PROTOCOLO 1() 2 () Tempo: _____

Data da intervenção: ____/____/____

Atribua um valor inteiro de 0 a 10 correspondente a classificação da sua dor nos períodos de 24, 48 e 72 horas após a cirurgia de acordo com a escala visual numérica abaixo.

- a) Se não tiver dor, a classificação é **zero**.
- b) Se a dor for moderada, seu nível de referência é **cinco**.
- c) Se for intensa, seu nível de referência é **dez**.

A dor deverá ser classificada em 0,1,2,3,4,5,6,7,8,9 ou 10.



1 - 24 horas

Preencher no dia ____/____/____ às ____ horas.

Classificação da dor _____

2 - 48 horas

Preencher no dia __/__/____ às ____ horas.

Classificação da dor _____

3 - 72 horas

Preencher no dia __/__/____ às ____ horas.

Classificação da dor _____

Você também deverá anotar o número de comprimidos (paracetamol) consumidos por você até a data do retorno.

Data do retorno: __/__/____

Número de comprimidos: _____

Número de Comprimidos analgésicos utilizados

Anotar número de comprimidos ingeridos durante a semana, caso seja superior a 8 comprimidos, anotar o número total do dia.

Nome:

Dente: 38() 48()

Protocolo: 1() 2()

Data: ____/____/____

1º dia: 1 2 3 4 5 6 7 8

2º dia: 1 2 3 4 5 6 7 8

3° dia: 1 2 3 4 5 6 7 8

4° dia: 1 2 3 4 5 6 7 8

5° dia: 1 2 3 4 5 6 7 8

6° dia: 1 2 3 4 5 6 7 8

7° dia: 1 2 3 4 5 6 7 8

Edema

Medidas no baseline (antes da cirurgia):

A – Canto do olho/ângulo da mandíbula: _____ mm.

B – Trágus/Canto da boca: _____ mm.

C – Trágus/Pogônio: _____ mm.

SOMA (A+B+C): _____ mm.

Medidas 24 horas:

A – Canto do olho/ângulo da mandíbula: _____ mm.

B – Trágus/Canto da boca: _____ mm.

C – Trágus/Pogônio: _____ mm.

SOMA (A+B+C): _____ mm.

Medidas 48 horas:

A – Canto do olho/ângulo da mandíbula: _____ mm.

B – Trágus/Canto da boca: _____ mm.

C – Trágus/Pogônio: _____ mm.

SOMA (A+B+C): _____ mm.

Medidas 72 horas:

A – Canto do olho/ângulo da mandíbula: _____ mm.

B – Trágus/Canto da boca: _____ mm.

C – Trágus/Pogônio: _____ mm.

SOMA (A+B+C): _____ mm.

Medidas 7 dias:

A – Canto do olho/ângulo da mandíbula: _____ mm.

B – Trágus/Canto da boca: _____ mm.

C – Trágus/Pogônio: _____ mm.

SOMA (A+B+C): _____ mm.

Abertura bucal

Medidas:

Baseline: _____ mm.

24 horas: _____ mm.

48 horas: _____ mm.

72 horas: _____ mm.

7 dias: _____ mm.

5.3 Checklist do CONSORT

Section/ Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	18
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	19
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	18
	2b	Specific objectives or hypotheses	19
Methods			
Study design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	19-21
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	-
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	20
	4b	Settings and locations where the data were collected	20
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	20
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	21

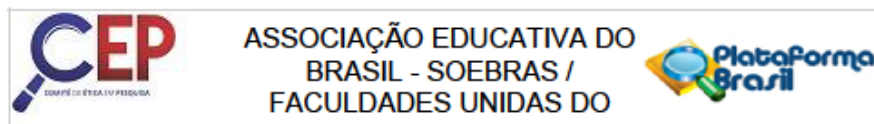
	8b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-
Sample size	7a	How sample size was determined	18
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-
Randomisation:			
	8a	Method used to generate the random allocation sequence	20
Sequence generation ratio, n	8b	Type of randomisation: details of any restriction (such as blocking and block size)	20
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	20
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence; who enrolled participants; and who assigned participants to interventions	20
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	20

	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	-
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	22-23
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	-
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	23
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	23
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	23
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	33
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	23
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	23
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	23
Auxiliary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	-
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (see specific guidance see CONSORT for harms)	-

Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	-
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	23
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	23-26
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	19
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	19
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	-

6 Anexos

6.1 Aprovação do comitê de ética e pesquisa



Continuação do Parecer: 1.354.720

pesquisadores e sujeitos de pesquisa. Neste sentido, visando maior padronização de procedimento faz-se obrigatório a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu representante e pelo pesquisador responsável - apondo suas assinaturas na última página do referido Termo no momento da coleta de dados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O comitê de ética da FUNORTE /SOEBRAS analisou o presente projeto e entendeu que o mesmo está dentro das normas do comitê e das normas da resolução 486/12 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da saúde estando o mesmo APROVADO, lembrando ao pesquisador principal da obrigatoriedade de cumprir o cronograma e os envios dos relatórios parcial e final nas datas previstas.

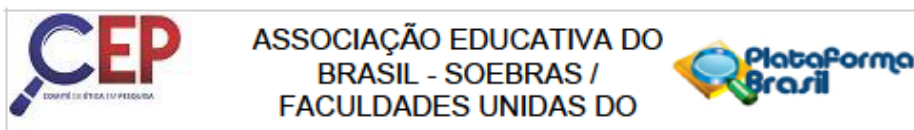
Considerações Finais a critério do CEP:

Enviar ao CEP/SOEBRAS o relatório final deste projeto de pesquisa em até 60 dias após o término da pesquisa com base no cronograma de atividades. É de total responsabilidade do pesquisador responsável que a autorização para o início das atividades da pesquisa seja feita somente após o recebimento do parecer de aprovação do CEP, visto que, em situações em que seja constatado que a pesquisa tenha se iniciado sem a aprovação do CEP, os projetos serão reprovados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_543431.pdf	28/11/2015 14:01:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mod.docx	24/11/2015 15:29:21	Thiago César lima	Aceito
Outros	termoprontuarios.pdf	24/11/2015 15:28:54	Thiago César lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	24/11/2015 12:56:26	Thiago César lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta.pdf	07/10/2015 11:04:08	Thiago César lima	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	07/10/2015 11:03:12	Thiago César lima	Aceito

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111
 Bairro: JK CEP: 39.404-006
 UF: MG Município: MONTES CLAROS
 Telefone: (38)2101-9280 Fax: (38)2101-9275 E-mail: comitedeetica@funorte.edu.br



Continuação do Parecer: 1.354.720

A literatura é pobre em estudos da ação preemptiva da codeína como adjuvante do diclofenaco principalmente em uso odontológico, assim esta investigação se torna importante pois pode esclarecer a eficácia das medicações comparadas sugerindo um protocolo de uso e visando o maior conforto ao paciente, diminuindo a dor, efeitos adversos como trismo e edema além de diminuir o uso de analgésicos no pós cirúrgico.

Objetivo da Pesquisa:

- Comparar o efeito da dexametasona (8mg) associação de Diclofenaco de sódio 50mg / codeína 50mg) nas variáveis edema, dor e trismo após remoção de terceiros molares inclusos.
- Comparar a eficácia da dexametasona (8mg) x associação de Diclofenaco de sódio 50mg / codeína 50mg) no controle de dor pós-operatória 24, 48 e 72 horas após o procedimento cirúrgico.
- Comparar a eficácia da dexametasona (8mg) x associação de Diclofenaco de sódio 50mg / codeína 50mg) na redução do edema pós-operatório 24, 48, 72 horas e 7 dias após o procedimento cirúrgico.
- Comparar a eficácia de dexametasona (8mg)x associação de Diclofenaco de sódio 50mg / codeína 50mg) na redução do trismo pós-operatório 24, 48, 72 horas e 7 dias após o procedimento cirúrgico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios apresentados pelo pesquisador, descritos a seguir, estão de acordo com a resolução 466/12.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

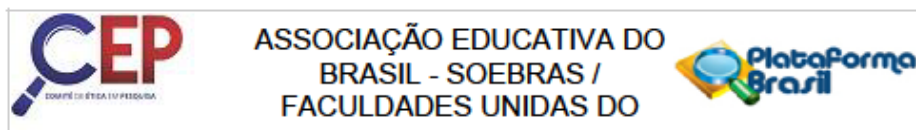
Pesquisa relevante sobre o tema proposto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos são apresentados, estando de acordo com a resolução 466/12.

De acordo com a Carta Circular nº 003/2011/ CONEP/ CNS, vimos orientar sobre a importância do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE - como instrumento de pactuação entre

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111
 Bairro: JK CEP: 39.404-006
 UF: MG Município: MONTES CLAROS
 Telefone: (38)2101-9280 Fax: (38)2101-9275 E-mail: comiteetica@funorte.edu.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de dois protocolos farmacológicos para analgesia preemptiva em cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos

Pesquisador: Thiago César Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47530415.9.0000.5148

Instituição Proponente: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

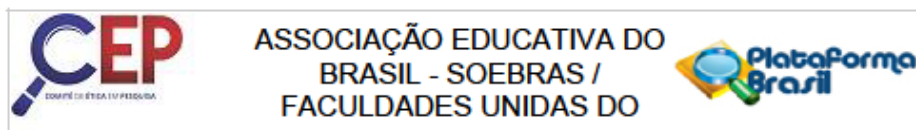
Número do Parecer: 1.354.720

Apresentação do Projeto:

Cirurgia Oral engloba um conjunto de procedimentos cirúrgicos que muitas vezes requer a incisão de tecidos moles, ossos e dentes. Procedimento este que leva a perda da integridade das estruturas anatômicas implicando assim na ocorrência de dor (Zacharias, Hunter et al. 1996). A dor por sua vez pode ser definida como uma desagradável experiência sensorial e emocional que sinaliza existência de estímulos destrutivos, provocando reações de reflexos e proteção (Araujo, Santos et al. 2012). A exodontia dos terceiros molares muitas vezes está associado a sintomatologia dolorosa, edema e disfunções que podem ser transitórias ou permanentes tais como trismo e parestesia (Flores JA 2007). A dor é relatada como alta, nas primeiras 24/48 horas após a cirurgia, por 93% dos pacientes (Coulthard P 2000). Deste modo, o cirurgião buco-maxilo-facial deve utilizar de métodos como a analgesia preemptiva para minimizar a dor, edema e trismo no pós-operatório (Bellini P 2008). A analgesia preemptiva que também é conhecida como analgesia pré-operatória visa reduzir ou prevenir a dor pós-operatória (José Leonardo Simone 2013). É definida como tratamento antinociceptivo utilizado para evitar que alterações centrais amplifiquem a dor pós-operatória, pois reduz o processamento sensorial

(Jung YS 2005). Administração de medicação pré-operatória tem como vantagens: diminuição da morbidade, diminuição dos custos para o paciente e maior conforto pós-operatório (Grape S 2007).

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111
Bairro: JK **CEP:** 39.404-006
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)2101-9280 **Fax:** (38)2101-9275 **E-mail:** comiteetica@funorte.edu.br



Continuação do Parecer: 1.354.720

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MONTES CLAROS, 07 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Claudiojanes dos Reis
(Coordenador)

Endereço: Av. Osmane Barbosa, 11.111
Bairro: JK CEP: 39.404-006
UF: MG Município: MONTES CLAROS
Telefone: (38)2101-9280 Fax: (38)2101-9275 E-mail: comitedeetica@funorte.edu.br

6.2 Normas para publicação

Guide for Authors – International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Would authors please note that the reference style for the journal has now changed. Please pay special attention to the guidelines under the heading "References" below

Authors wishing to submit their work to the journal are urged to read this detailed guide for authors and comply with all the requirements, particularly those relating to manuscript length and format. This will speed up the reviewing process and reduce the time taken to publish a paper following acceptance.

Online Submission

Submission and peer-review of all papers is now conducted entirely online, increasing efficiency for editors, authors, and reviewers, and enhancing publication speed. Authors requiring further information on online submission are strongly encouraged to view the system, including a tutorial, at <http://ees.elsevier.com/ijoms> A comprehensive Author Support service is available to answer additional enquiries at authorsupport@elsevier.com. Once a paper has been submitted, all subsequent correspondence between the Editorial Office (ijoms@elsevier.com) and the corresponding author will be by e-mail.

Editorial Policy

A paper is accepted for publication on the understanding that it has not been submitted simultaneously to another journal, has been read and approved by all authors, and that the work has not been published before. The Editors reserve the right to make editorial and literary corrections. Any opinions expressed or policies advocated do not necessarily reflect the opinions and policies of the Editors.

Declarations

Upon submission you will be required to complete and upload the declarations page (pdf version or word version) to declare funding, conflict of interest and to indicate that ethical approval was given all studies involving patients must have patient consent and ethical committee approval, please refer to the section on Ethics below. This information must also be inserted into your manuscript under the acknowledgements section with the headings below. Upon submission you will be required to complete and upload this form (pdf version or word version) to declare funding, conflict of interest, and to indicate whether ethical approval and patient consent were given. Lastly you must confirm that all authors have agreed to the submission.

PLEASE NOTE that all funding must be declared at first submission, as the addition of funding at acceptance stage may invalidate the acceptance of your manuscript.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Normally one or two, and no more than three, authors should appear on a short communication, technical note or interesting case/lesson learnt. Full length articles may contain as many authors as appropriate. Minor contributors and non-contributory clinicians who have allowed their patients to be used in the paper should be acknowledged at the end of the text and before the references.

The corresponding author is responsible for ensuring that all authors are aware of their obligations.

Before a paper is accepted all the authors of the paper must sign the Confirmation of Authorship form. This form confirms that all the named authors agree to publication if the paper is accepted and that each has had significant input into the paper. Please download the form and send it to the Editorial Office. ([pdf version](#) or [word version](#)) It is advisable that to prevent delay this form is submitted early in the editorial process.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Conflict of interest

At the end of the main text, all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If an author has no conflict of interest to declare, this should be stated.

Role of the funding source

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the

collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

Open access

This journal offers you the option of making your article freely available to all via the ScienceDirect platform. To prevent any conflict of interest, you can only make this choice after receiving notification that your article has been accepted for publication. The fee of \$3,000 excludes taxes and other potential author fees such as color charges. In some cases, institutions and funding bodies have entered into agreement with Elsevier to meet these fees on behalf of their authors. Details of these agreements are available at <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. Authors of accepted articles, who wish to take advantage of this option, should complete and submit the order form (available at <http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf>). Whatever access option you choose, you retain many rights as an author, including the right to post a revised personal version of your article on your own website. More information can be found here: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Ethics

Any manuscript concerned with human subjects, medical records, or human tissue that is submitted to the International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery should comply with the principles stated in the Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and as amended most recently by the 64th World Medical Assembly, Fontaleza, Brazil, October 2013.

The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate Ethical Committee related to the institution(s) in which the work was performed, and that subjects gave informed consent to the work. The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery requires institutional Ethics Committee approval for all human studies. For retrospective studies of records either a statement of approval or a statement of exemption from the Committee is appropriate. This statement should be provided upon submission of the manuscript.

Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

Patient confidentiality

Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of

kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, The Editor and Publisher must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the Editorial Office on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. *If consent for publication has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.*

Language Editing Services

Papers will only be accepted when they are written in an acceptable standard of English. Authors, particularly those whose first language is not English, who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission should visit <http://www.elsevier.com/wps/find/authorshome.authors/languagepolishing> or contact authorsupport@elsevier.com for more information. Please note, Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our Terms and Conditions.

http://www.elsevier.com/wps/find/termsconditions.cws_home/termsconditions.

Article Types

The following contributions will be accepted for publication. *Please take careful note of the maximum length where applicable.* Overlength articles will be returned to the authors without peer review:

- editorials (commissioned by the editor)
- clinical papers: no more than 5000 words and 30 references
- research papers: no more than 6000 words and 40 references
- review papers - no limit on length or number of references
- technical notes (surgical techniques, new instruments, technical innovations) - no more than 2000 words, 10 references and 4 figures
- case reports - no more than 2000 words, 10 references and 2 figures
- book reviews
- letters to the editor - please see detailed guidelines provided at the end of the main guide for authors
- IAOMS announcements
- general announcements.

Please note: Case reports will be considered for publication only if they add new information to the existing body of knowledge or present new points of view on known diseases.

All authors must have contributed to the paper, not necessarily the patient treatment.

Technical notes and case reports are limited to a maximum of 4 authors, in exceptional circumstances, 5.

Criteria for Publication

Papers that will be considered for publication should be:

- focused
- based on a sound hypothesis and an adequate investigation method analysing a statistically relevant series, leading to relevant results that back the conclusion
- well written in simple, scientific English grammar and style
- presented with a clear message and containing new information that is relevant for the readership of the journal
- Note the comment above relating to case reports.

Following peer-review, authors are required to resubmit their revised paper within **3 months**; in exceptional circumstances, this timeline may be extended at the editor's discretion.

Presentation of Manuscripts

General points

Papers should be submitted in journal style. Failure to do so will result in the paper being immediately returned to the author and may lead to significant delays in publication. Spelling may follow British or American usage, but not a mixture of the two. Papers should be double-spaced with a margin of at least 3 cm all round. Each line must be numbered.

Format

Observational or Case Cohort Studies, as well as Case Series must be presented in conformance with STROBE guidelines: www.strobe-statement.org.

Randomized Controlled Trials must be presented in conformance with CONSORT guidelines: www.consort-statement.org

Systematic Reviews and Meta-Analyses must be presented according to PRISMA guidelines: www.prisma-statement.org

Papers should be set out as follows, with each section beginning on a separate page:

- title page
- abstract
- text
- acknowledgements
- references
- tables
- captions to illustrations.

Please note that the qualifications of the authors will not be included in the published paper and should not be listed anywhere on the manuscript.

Title page

The title page should give the following information:

- title of the article
- full name of each author
- name and address of the department or institution to which the work should be attributed
- name, address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the author responsible for correspondence and to whom requests for offprints should be sent
- sources of support in the form of grants
- key words.

If the title is longer than 40 characters (including spaces), a short title should be supplied for use in the running heads.

Abstract

200 words maximum. Do not use subheadings or abbreviations; write as a continuous paragraph. Must contain all relevant information, including results and conclusion.

Text

Please ensure that the text of your paper conforms to the following structure: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion. There is no separate Conclusion section. There should be no mention of the institution where the work was carried out, especially in the Materials and Methods section.

Introduction

- Present first the nature and scope of the problem investigated
- Review briefly the pertinent literature
- State the rationale for the study
- Explain the purpose in writing the paper
- State the method of investigation and the reasons for the choice of a particular method
- Should be written in the present tense

Materials and Methods

- Give the full details, limit references
- Should be written in the past tense
- Include exact technical specifications, quantities and generic names
- Limit the number of subheadings, and use the same in the results section
- Mention statistical method
- Do not include results in this section

Results

- Do not describe methods
- Present results in the past tense
- Present representations rather than endlessly repetitive data
- Use tables where appropriate, and do not repeat information in the text

Discussion

- Discuss - do not recapitulate results • Point out exceptions and lack of correlations. Do not try to cover up or 'fudge' data • Show how results agree/contrast with previous work
- Discuss the implications of your findings • State your conclusions very clearly

Headings: Headings enhance readability but should be appropriate to the nature of the paper. They should be kept to a minimum and may be removed by the Editors. Normally only two categories of headings should be used: major ones should be typed in capital letters; minor ones should be typed in lower case (with an initial capital letter) at the left hand margin.

Quantitative analysis: If any statistical methods are used, the text should state the test or other analytical method applied, basic descriptive statistics, critical value obtained, degrees of freedom, and significance level, e.g. (ANOVA, $F=2.34$; $df=3,46$; $P<0.001$). If a computer data analysis was involved, the software package should be mentioned. Descriptive statistics may be presented in the form of a table, or included in the text.

Abbreviations, symbols, and nomenclature: Only standardized terms, which have been generally accepted, should be used. Unfamiliar abbreviations must be defined when first used. For further details concerning abbreviations, see Baron DN, ed. Units, symbols, and abbreviations. A guide for biological and medical editors and authors, London, Royal Society of Medicine, 1988 (available from The Royal Society of Medicine Services, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, UK). The minus sign should be -. If a special designation for teeth is used, a note should explain the symbols. Scientific names of organisms should be binomials, the generic name only with a capital, and should be italicised in the typescript. Microorganisms should be named according to the latest edition of the Manual of Clinical Microbiology, American Society of Microbiology.

Drugs: use only generic (non-proprietary) names in the text. Suppliers of drugs used may be named in the Acknowledgments section. Do not use 'he', 'his' etc where the sex of the person is unknown; say 'the patient' etc. Avoid inelegant alternatives such as 'he/she'. Patients should not be automatically designated as 'she', and doctors as 'he'.

References

The journal's reference style has changed. References should be numbered consecutively throughout the article, beginning with 1 for the first-cited reference. References should be listed at the end of the paper in the order in which they appear in the text (not listed alphabetically by author and numbered as previously).

The accuracy of references is the responsibility of the author. References in the text should be numbered with superscript numerals inside punctuation: for example "Kenneth and Cohen¹⁴ showed..."; "each technique has advantages and disadvantages⁵⁻¹³." Citations in the text to papers with more than two authors should give the name of the first author followed by "et al."; for example: "Wang et al³⁷ identified..."

All references cited in the text must be included in the list of references at the end of the paper. Each reference listed must include the names of all authors. Please see section "Article Types" for guidance on the maximum number of reference for each type of article.

Titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus (see www.nlm.nih.gov.uk). When citing papers from monographs and books, give the author, title of chapter, editor of book, title of book, publisher, place and year of publication, first and last page numbers. Internet pages and online resources may be included within the text and should state as a minimum the author(s), title and full URL. The date of access should be supplied and all URLs should be checked again at proof stage.

Examples:

Journal article: Halsband ER, Hirshberg YA, Berg LI. Ketamine hydrochloride in outpatient oral surgery. *J Oral Surg* 1971; 29: 472-476. When citing a paper which has a Digital Object Identifier (DOI), use the following style: Toschka H, Feifel H. Aesthetic and functional results of harvesting radial forearm flap. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 45-51. doi: 10.1054/ijom.2000.0005
Book/monograph: Costich ER, White RP. Fundamentals of oral surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1971: 201-220. Book chapter: Hodge HC, Smith FA. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simons JH, ed.: Fluorine chemistry. New York: Academic Press, 1965: 135. Internet resource: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. <http://www.icmje.org> [Accessibility verified March 21, 2008]

Tables

Tables should be used only to clarify important points. Double documentation in the form of tables and figures is not acceptable. Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals. They should be double spaced on separate pages and contain only horizontal rules. Do not submit tables as photographs. A short descriptive title should appear above each table, with any footnotes suitably identified below. Care must be taken to ensure that all units are included. Ensure that each table is cited in the text.

Figures

All illustrations (e.g. graphs, drawings or photographs) are considered to be figures, and should be numbered in sequence with Arabic numerals. Each figure should have a caption, typed double-spaced on a separate page and numbered correspondingly. **The minimum resolution for electronically generated figures is 300 dpi.**

Line illustrations: All line illustrations should present a crisp black image on an even white background (127 x 178 mm (5 x 7 in), or no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 in). The size of the lettering should be appropriate, taking into account the necessary size reduction.

Photographs and radiographs: Photomicrographs should show magnification and details

of any staining techniques used. **The area(s) of interest must be clearly indicated with arrows or other symbols.**

Colour images are encouraged, but the decision whether an illustration is accepted for reproduction in colour in the printed journal lies with the editor-in-chief. Figures supplied in colour will appear in colour in the online version of the journal.

Size of photographs: The final size of photographs will be: (a) single column width (53 mm), (b) double column width (110 mm), (c) full page width (170 mm). Photographs should ideally be submitted at the final reproduction size based on the above figures.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

Proofs

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding author, which they are requested to correct and return within **48 hours**. Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

Offprints

The corresponding author will be provided, at no cost, with a PDF file of the article via e-mail. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use. Additional paper offprints can be ordered by the authors. An order form with prices will be sent to the corresponding author.

Accepted Articles

For the facility to track accepted articles and set email alerts to inform you of when an article's status has changed, visit: <http://authors.elsevier.com/TrackPaper.html> There are also detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those related to proofs, are provided after registration of an article for publication.

Instructions for Letters to the Editor

The IJOMS welcomes Letters to the Editor. To facilitate submission of the highest quality of Letters to the Editor, the following guidelines should be followed:

1. Letters are meant to be focus pieces and, therefore, are limited to no more than 600 words, 6 references and a maximum of 2 figures. One reference should include a reference to the IJOMS article being addressed.
2. It is recommended that you limit your letter to one or two important and critical points to which you wish to provide a clear and precise discussion regarding the previously published article.
3. One should support all assertion by peer review literature which should be a primary research or large clinical studies rather than a case report.
4. Please include any financial disclosures at the end of the letter. This would include the potential conflicts of interest not just related to the specific content of your letter but also the content of the IJOMS article and other related areas.
5. Please recognize that letters that are essentially in agreement with the author's findings and offer no additional insights provide little new information for publication. Likewise, letters that highlight the writer's own research or are otherwise self promotional will receive a low publication priority.
6. There may be a need for additional editing. Should editing be required the letter will be sent back to the author for final approval of the edited version.
7. It is important to use civil and professional discourse. It is not advisable that one adopt a tone that may be misconstrued to be in anyway insulting.
8. Finally, it is not advisable to provide a letter that is anecdotal. While personal experiences can have great value in patient care, it is generally not strong evidence to be placed in a letter to the editor.